

Décision n°2023.0281/DC/SEM du 20 juillet 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité VYVGART

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 20 juillet 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0279 du 21 juillet 2022 ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité le 30 septembre 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ARGEX France reçue le 20 avril 2023 ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 28 avril 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 28 avril 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 2 mai 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 12 juillet 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 21 juillet 2022 à la spécialité VYVGART du laboratoire ARGEX France dans l'indication « en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) restant symptomatiques, et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 20 juillet 2023.

Pour le collège :
La présidente de séance,
P^R ANNE-CLAUDE CREMIEUX
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Efgartigimod alfa
VYVGART 20 mg/mL,****Solution à diluer pour perfusion****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce****Adopté par la Commission de la transparence le 12 juillet 2023**

- Myasthénie
- Adulte

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de VYVGART (efgartigimod alfa) dans l'indication suivante : « en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) restant symptomatiques, et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles ».

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	5
3.1	Nouvelles données cliniques	5
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	6
4.	Discussion	7
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	8
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	8
5.2	Absence de traitement approprié	8
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	8
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8
5.5	Recommandations	8

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC)	Efgartigimod alfa (L04AA58)
Présentation concernée	VYVGART 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion – Flacon de 20 mL (CIP : 34009 550 903 6 6)
Laboratoire	Laboratoire ARGENX FRANCE (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le Collège de la HAS le 21 juillet 2022 en application de l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique dans l'indication suivante : « en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) restant symptomatiques, et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles »¹. Elle a été modifiée en autorisation d'accès précoce post-AMM en date du 1er décembre 2022 dans la même indication. Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. A noter que le périmètre de l'AP post-AMM est restreint par rapport à l'indication AMM, dont l'intitulé est le suivant : « VYVGART (efgartigimod alfa) est indiqué en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) ». En date du 14 décembre 2022, la Commission a rendu un avis favorable au remboursement dans un périmètre restreint de l'indication AMM : « en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques », et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, et un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'indication de l'AMM².
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Date initiale (procédure centralisée) : 10/08/2022 – Date des rectificatifs et teneur : extension de la durée de conservation à 24 mois (20/11/2022) – Spécificités : Plan de Gestion de Risques (PGR)
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier – Prescription réservée aux spécialistes en neurologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Statuts particuliers

¹ HAS. Décision n°2022.0279/DC/SEM du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de Santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/vyvgart_ap62_decision_et_avis_ct.pdf (consulté en ligne le 01/06/2023).

² Avis de la Commission de la Transparence de VYVGART (efgartigimod alfa) du 14/12/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19973_VYVGART_PIC_INS_AvisDef_CT19973.pdf (consulté en ligne le 01/06/2023).

	– Médicament orphelin (21/03/2018) – Accès compassionnel (16/12/2021)
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée est de 10 mg/kg en perfusion intraveineuse d'une heure, à administrer par cycles d'une perfusion hebdomadaire pendant 4 semaines. L'administration des cycles de traitement suivants dépend de l'évaluation clinique. La fréquence des cycles de traitement peut varier d'un patient à l'autre (voir rubrique 5.1 du RCP). Durant le programme de développement clinique, le délai le plus court pour démarrer un nouveau cycle de traitement était de 7 semaines après la première perfusion du cycle précédent. La sécurité de l'instauration d'un nouveau cycle moins de 7 semaines après le début du cycle de traitement précédent n'a pas été établie.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un immunosuppresseur sélectif.
Mécanisme d'action	L'efgartigimod alfa est un fragment d'anticorps IgG1 humain conçu pour renforcer l'affinité avec le récepteur néonatal Fc (FcRn). L'efgartigimod alfa se lie au FcRn, ce qui entraîne une diminution des taux d'IgG circulantes, y compris les auto-anticorps IgG pathogènes. L'efgartigimod alfa n'a pas d'impact sur les taux des autres immunoglobulines (IgA, IgD, IgE ou IgM), ni sur les taux d'albumine.
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : pris en charge en Allemagne et au Luxembourg dans l'indication AMM. – Pour les Etats-Unis : pris en charge dans un libellé superposable à celui de l'AMM.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 12 juillet 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

Pour les renouvellements ultérieurs, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical a évolué.

A la date du présent avis, **différentes spécialités disposent d'un accès dérogatoire dans des indications de stade réfractaire** de la myasthénie auto-immune généralisée chez des patients présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRACH) :

- **la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab, anticorps monoclonal anti-C5)** fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM depuis le 19 mai 2022 dans le « *traitement de la myasthénie acquise généralisée (MAg) chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux et traitements actuellement disponibles et présentant des aRach* »³.

³ HAS. Décision n° 2022.0165/DC/SEM du 19 mai 2022 du collège de la Haute Autorité de Santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab). Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/decision/2022.0165.dc.sem>

Elle a par ailleurs obtenu une extension d'AMM le 21 septembre 2022, dans une indication plus large : « *en association au traitement standard pour le traitement de la myasthénie acquise généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRACH)* ». La Commission a rendu un avis favorable le 08 mars 2023 et a considéré que le SMR de ULTOMIRIS (ravulizumab) était important uniquement dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir « *en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des aRACH restant symptomatiques* »⁴ ; elle lui a octroyé une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, excluant le rituximab et les traitements immunosuppresseurs de 2^{ème} ligne et plus avec AMM (SOLIRIS [eculizumab] et VYVGART [efgartigimod alfa]). A ce jour, cette spécialité n'est pas prise en charge par la solidarité nationale dans le cadre du droit commun.

- la spécialité ZILUCOPLAN (zilucoplan, peptide macrocyclique anti-C5) fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM depuis le 09 mars 2023 « *en association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée de stade III et IV réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des aRACH* »⁵.

La spécialité VYVGART (efgartigimod alfa, fragment d'anticorps dirigé contre les récepteurs néonataux Fc ou FcRn) a obtenu une AMM le 10 août 2022 dans une indication plus large que celle de l'accès précoce : « *en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des aRACH* ». La Commission a rendu un avis le 14 décembre 2022⁶ et a considéré que le SMR de VYVGART (efgartigimod alfa) était important uniquement dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir « *en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des aRACH restant symptomatiques* » et lui a octroyé une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, excluant le rituximab et les traitements anti-C5 (SOLIRIS [eculizumab] et ULTOMIRIS [ravulizumab]). A ce jour, cette spécialité n'est pas prise en charge par la solidarité nationale dans le cadre du droit commun.

Il n'a pas eu d'actualisation du PNDs « myasthénie auto-immune » depuis 2015⁷.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la Commission.

sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-05/ultomiris_ap75_decision_et_avis_ct.pdf (consulté en ligne le 01/06/2023).

⁴ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab) du 08/03/2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20061_ULTOMIRIS_myasthenie_PIC_EI_AvisDef_CT20061.pdf (consulté en ligne le 01/06/2023).

⁵ HAS. Décision n°2023.0090/DC/SEM du 9 mars 2023 du collège de la Haute Autorité de Santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ZILUCOPLAN (zilucoplan). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/zilucoplan_ap138_decision_et_avisct.pdf (consulté en ligne le 01/06/2023).

⁶ Avis de la Commission du 14 décembre 2022. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3402357/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie [accédé le 11/01/2023]

⁷ PNDs. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/201507/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf (consulté en ligne le 01/06/2023).

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 07/09/2022 au 21/03/2023.

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	La population cible de VYVGART (efgartigimod alfa) évaluée dans le cadre du droit commun correspond aux patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques, recevant un traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne. Elle est estimée entre 2 180 et 6 808 patients. En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir ce traitement sera vraisemblablement plus restreint mais nous ne disposons pas de données robustes permettant d'estimer cette population de façon précise. A noter que ce chiffre diffère de la population cible de l'AP (objet du présent avis) dont le périmètre est plus restreint (patients réfractaires c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles).
Nombre de patients ayant complétés	– la fiche de demande : 25 patients – la fiche d'initiation : 9 patients – au moins une fiche de suivi : 6 patients
Durée d'exposition au traitement	– Durée d'exposition au traitement : • 17 patients ont reçu un cycle de 4 injections hebdomadaires • 4 patients ont reçu deux cycles de 4 injections hebdomadaires • 1 patient a reçu trois cycles de 4 injections hebdomadaires – Fiche d'arrêt complétée : 1 patient
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	– Parmi les 17 patients ayant reçu un cycle, 9 patients sont en cours et 8 patients ont reçu un cycle complet – Parmi les 5 patients ayant reçu 2 cycles, 4 patients ont reçu leurs premier et deuxième cycles complets

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient la déclaration de conformité médicale aux critères d'éligibilité et les antécédents de traitement et histoire de la maladie.

Sur les 25 fiches de demande, 24 patients ont eu une fiche complétée. L'âge médian était de 52 ans (min-max : 23-89 ans), la majorité des patients était des femmes (66,7%). Le score MG-ADL moyen (ET) était de 8,8/24 (4,6) et le score de Garches moyen (ET) de 62,6/100 (17,7). Le délai médian entre le début de la maladie et la demande d'accès au traitement était de 5 ans (min-max : 0-55 ans). Le nombre moyen (ET) de crises myasthéniques au cours des 24 derniers mois était de 2,2 (2,6).

Les traitements antérieurs reçus par les patients ont été les suivants : corticoïdes (79,2%), anticholinestérasiques (75,0%), immunoglobulines et azathioprine (62,5%), rituximab (50,0%), mycophénolate mofétil (20,8%), échanges plasmatiques (16,7%), tacrolimus (8,3%) et, méthotrexate, éculizumab, ravulizumab, et cyclophosphamide (4,2%).

L'ensemble des prescripteurs était des neurologues hospitaliers exerçant majoritairement (93,0%) dans des centres hospitaliers universitaires (CHU).

Conditions d'utilisation du médicament

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient la posologie, les traitements associés et les interruptions de traitement.

Parmi les 24 patients inclus, 22 (91,7%) ont été exposés à au moins un cycle de traitement⁸. Parmi les 22 patients exposés au traitement, 77,3% (17/22) ont reçu un cycle de traitement, 18,2% (4/22) 2 cycles de traitement et 4,5% (1/22) 3 cycles de traitement.

⁸ Les 2 patients restants ont été inclus sur la fin de la période couverte par le présent rapport, avec une date prévue d'initiation de traitement ultérieure à la date de fin du présent rapport.

La posologie de VYVGART (efgartigimod alfa) était de 10 mg/kg par perfusion intraveineuse hebdomadaire pendant 4 semaines, soit la posologie préconisée dans l'AMM.

Pour les patients ayant reçu ≥ 2 cycles de traitement, le délai inter-cycle entre le 1^{er} et 2^{ème} cycle a été de 40 jours, soit 5,7 semaines (N=1 patient) et de 76 jours, soit 10,9 semaines (N=1 patient). Le délai inter-cycle entre le 2^{ème} et 3^{ème} cycle a été de 63 jours, soit 9 semaines (N=1 patient).

Les traitements concomitants reçus par les patients ont été : anticholinestérasiques (77,3%), corticoïdes (63,6%), azathioprine (31,8%), mycophénolate mofétil, tacrolimus, échanges plasmatiques et immunoglobulines (4,5%).

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient le score de Garches, le score MG-ADL et le score MG-QOL.

Au total, pour les scores de Garches et MG-ADL, 10 fiches de suivi ont été complétées pour 6 patients : la totalité des patients avait une fiche de suivi complétée, 2 patients avaient 2 fiches de suivi complétées et 1 patient avait 3 fiches de suivi complétées.

Résultats sur le score de Garches et sur le score MG-ADL :

Lors de la première visite de suivi (N=6 patients), réalisée en moyenne 77,5 jours (min ; max : 37 ; 98 jours) après la visite de demande d'accès, le score de Garches était amélioré en moyenne de +10 points (min ; max : 0 ; 26 points) et le score MG-ADL de -3,2 points (min ; max : -1 ; -5 points).

Lors de la deuxième visite de suivi (N=3 patients), réalisée en moyenne 46 jours (min ; max : 35 ; 57 jours) après la première visite, le score de Garches était détérioré en moyenne de -5,5 points (min ; max : -2 ; -9 points) et le score MG-ADL de +2 points (min ; max : 0 ; 4 points). Un nouveau cycle de traitement était prévu pour ces 2 patients.

Lors de la troisième visite de suivi (N=1 patient), réalisée 36 jours après la deuxième visite, le score de Garches était amélioré de +10 points et le score MG-ADL de -3 points. Aucun nouveau cycle de traitement n'était prévu pour ce patient suite à la troisième visite.

Résultats sur le score MG-QOL-15r :

Trois fiches de suivi ont été complétées pour 3 patients. Lors de la visite de suivi, le score moyen MG-QOL-15r était de 16 points.

Profil de tolérance

Au cours de la période couverte par le rapport, 4 événements indésirables (EI) ont été rapportés (N=3 patients). Parmi eux, 2 EI graves (EIG) ont été notifiés, dont un considéré comme non lié au traitement de l'étude (insuffisance respiratoire) et un autre non évaluable (décès insuffisamment documenté). Un cas d'alopécie et d'erreur médicamenteuse ont également été rapportés.

Au total, aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

4. Discussion

Sans objet.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce conformément à la décision de la HAS du 21/07/2022⁹ :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

5.2 Absence de traitement approprié

Dans la mesure où VYVGART (efgartigimod alfa) doit être utilisé chez les patients restant symptomatiques, et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles, il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où il n'existe pas de traitement approprié chez l'adulte symptomatique en cas de non-réponse, de non-éligibilité ou d'intolérance aux alternatives actuellement disponibles dans cette maladie grave, rare et invalidante, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée au regard des données cliniques issues de l'étude pivot ADAPT, du besoin insuffisamment couvert et ce, malgré l'incertitude quant au maintien de l'efficacité de ce traitement à plus long terme. Le plan de développement a été jugé adapté par la Commission.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de VYVGART 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion dans l'indication « en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) restant symptomatiques, et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

⁹ HAS. Décision n°2022.0279/DC/SEM du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de Santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/vyvgart_ap62_decision_et_avis_ct.pdf (consulté en ligne le 01/06/2023).

- La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.